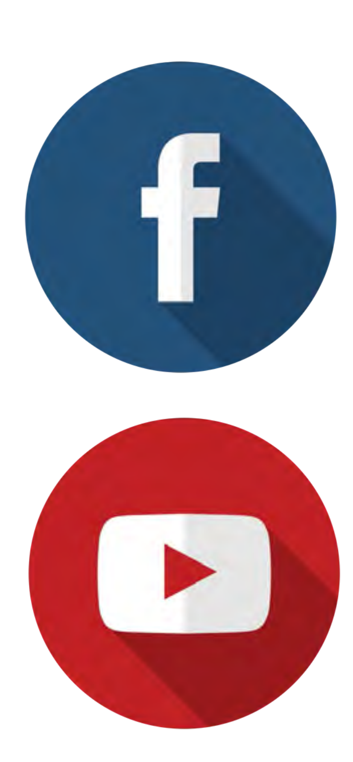
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



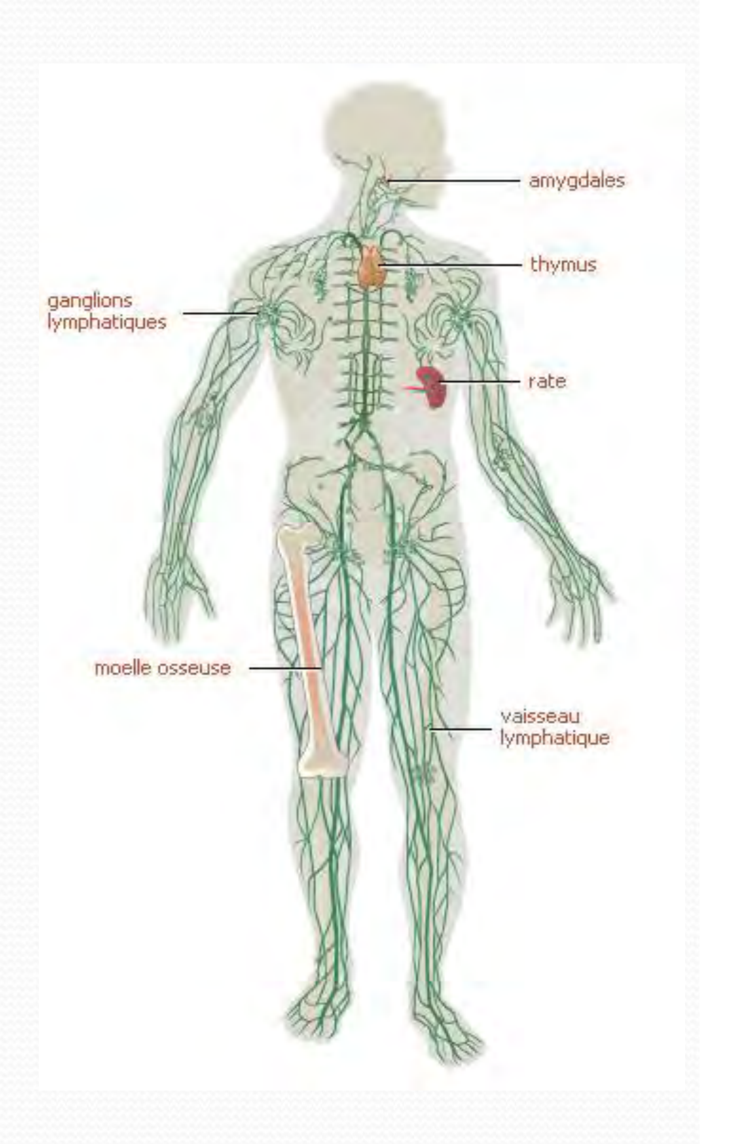




ORGANES LYMPHOIDES

PR CHAIB.S

ORGANES LYMPHOIDES



I. INTRODUCTION, GÉNÉRALITÉS

II. ORGANES LYMPHOIDES CENTRAUX (PRIMAIRES)

- A. CARACTERES GENERAUX
- B. THYMUS
- C. LA MOELLE OSSEUSE

III. LES ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES (SECONDAIRES)

- A. GANGLIONS LYMPHATIQUES
- B. LA RATE
- C. MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissu)

IV. CONCLUSION

I. INTRODUCTION, GENERALITES

SYSTEME IMMUNITAIRE :

Ensemble d'organes, de tissus, de cellules et de molécules.

IMMUNITE :

Ensemble des mécanismes permettant à un organisme de :

- **Reconnaître le SOI et de le TOLERER,**
- **Reconnaître le NON SOI et de le REJETER.**

(substances étrangères, agents infectieux, ses propres constituants altérés…)

Les cellules participant à l'immunité sont soit :

Isolées dans le sang ou tissus

Regroupées en organes et tissus lymphoïdes

Il s'agit du **SYSTEME LYMPHOÏDE:**

- Organes lymphoïdes centraux ou primaires,
- Organes et tissus lymphoïdes périphériques ou secondaires.

Les lymphocytes, les cellules effectrices de la réponse immunitaire adaptative sont les **composants majeurs des organes** et des tissus dont l'ensemble forme le système lymphoïde.

A l'**intérieur des organes** lymphoïdes, les lymphocytes **interagissent** avec d'autres types cellulaires :
-soit hématopoïétiques
-soit provenant d'autres tissus qui sont importants pour le sort du lymphocyte :
- sa maturation
- la sélection à laquelle il sera soumis
- sa future fonction
- le stade de différenciation qu'il pourra atteindre

Ces autres types de cellules accessoires, comprennent :
-des APC,
-des macrophages,
-des cellules réticulaires,
-des cellules épithéliales.

Le système lymphoïde est structuré :

-en organes individualisés et encapsulés ou

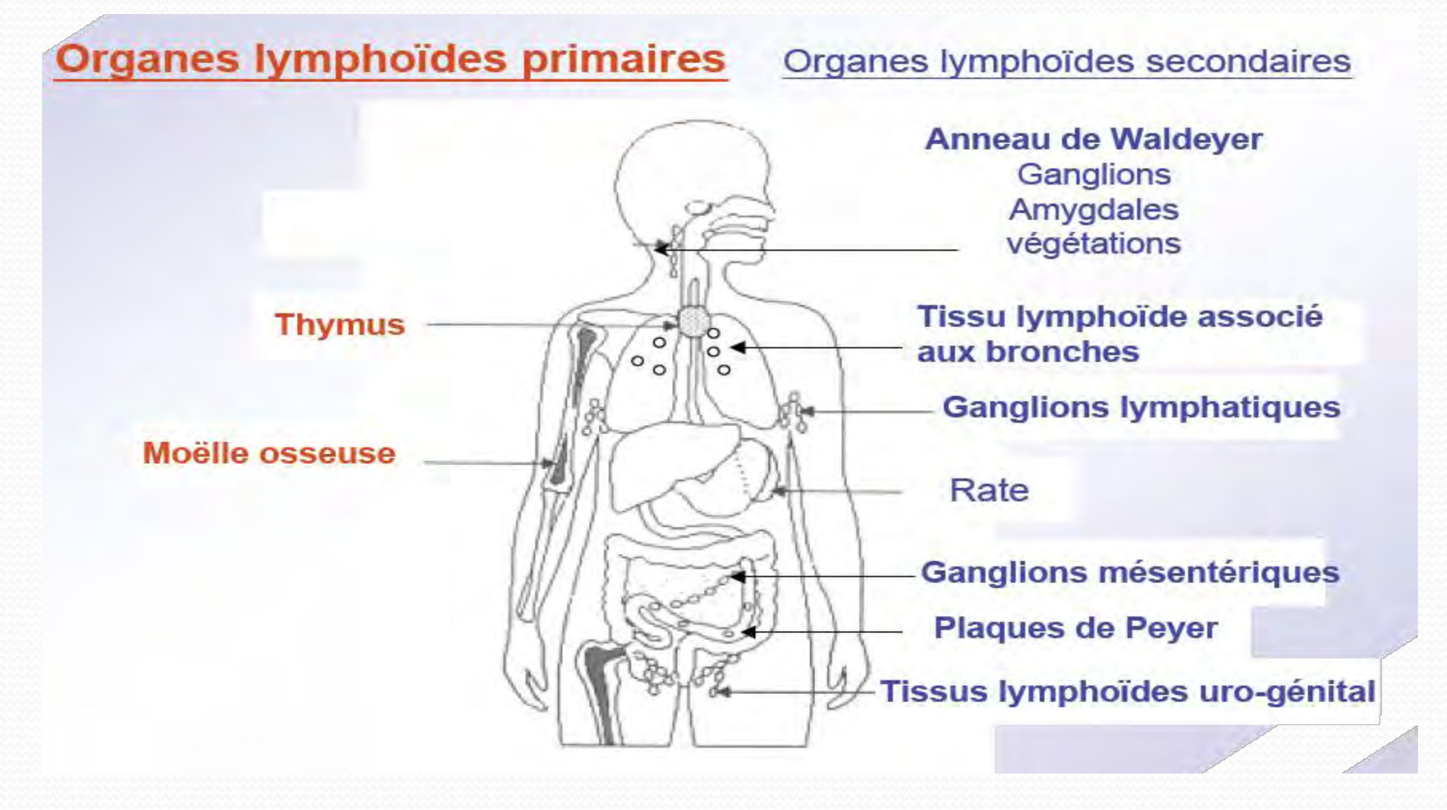
-en simples accumulations de tissu lymphoïde,
qui sont classés

- en **organes ou tissus primaires (centraux)**
- **et secondaires (périphériques)**

Essentiellement les lymphocytes :

- sont produits, viennent à maturité et sont sélectionnés dans les organes lymphoïdes centraux

- exercent leurs fonctions effectrices dans les organes ou tissus lymphoïdes périphériques



⇒ Différentition et Maturation des cellules immunocompétentes (Ly T, Ly B).

⇒ Hébergement des cellules immunocompétentes,

⇒ Sièges de la majorités des réactions immunitaires.

II. ORGANES LYMPHOIDES CENTRAUX (PRIMAIRES)

A. CARACTERES GENERAUX

- Apparaissent tôt: dans la vie embryonnaire.

- Situées en dehors des voies de pénétrations et de circulation des antigènes .

- Leur développement est donc indépendant de toutes stimulations antigéniques.

- Sont le siège de maturation et de différentiation des lymphocytes immunocompétents:

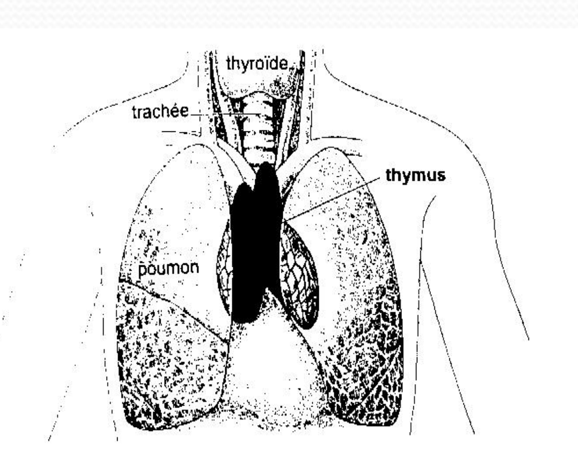
Les lymphocytes acquièrent le répertoire de reconnaissance des antigènes

Dans les organes lymphoïdes primaires les lymphocytes T et B :

-se différencient à partir des cellules souches lymphoïdes
-prolifèrent
-sont sélectionnés
-deviennent fonctionnelles

Chez les mammifères, les cellules T viennent à maturité dans le thymus et les cellules B dans le foie fœtal et dans la moelle osseuse après la naissance.

B. THYMUS



Le thymus est un organe bilobé de la cavité thoracique, situé en avant du cœur et des grands vaisseaux sanguins.
Chaque lobe est organisé en lobules séparés l'un de l'autre par des trabécules de tissu conjonctif.

Dans **chaque lobule**, les cellules lymphoïdes sont disposés en :
* un **cortex externe** dense, qui contient la majorité des thymocytes relativement immatures et en prolifération.
* une **médullaire interne**, qui contient des cellules plus matures ce qui indique l'existence d'un gradient de différenciation allant du cortex à la médullaire
les vaisseaux sanguins principaux qui régulent le trafic cellulaire dans le thymus sont les veinules à endothélium élevé HEV, à la jonction corticomédullaire des lobules thymiques.

C'est à **travers ces veinules** que les progéniteurs des cellules T formés dans le foie fœtal et la moelle osseuse entrent dans l'ébauche épithéliale et migrent vers le cortex.

1- Ontogénèse:

A partir de la 6ème semaine de gestation:

Le thymus est issu d'une ébauche provenant des 3ème et 4ème poches pharyngées,

Cette ébauche perd progréssivement ses connexions avec le pharynx

→ petite masse dense de cellules épithéliales

→ vers le cou (place définitive).

Vers la 9ème semaine:

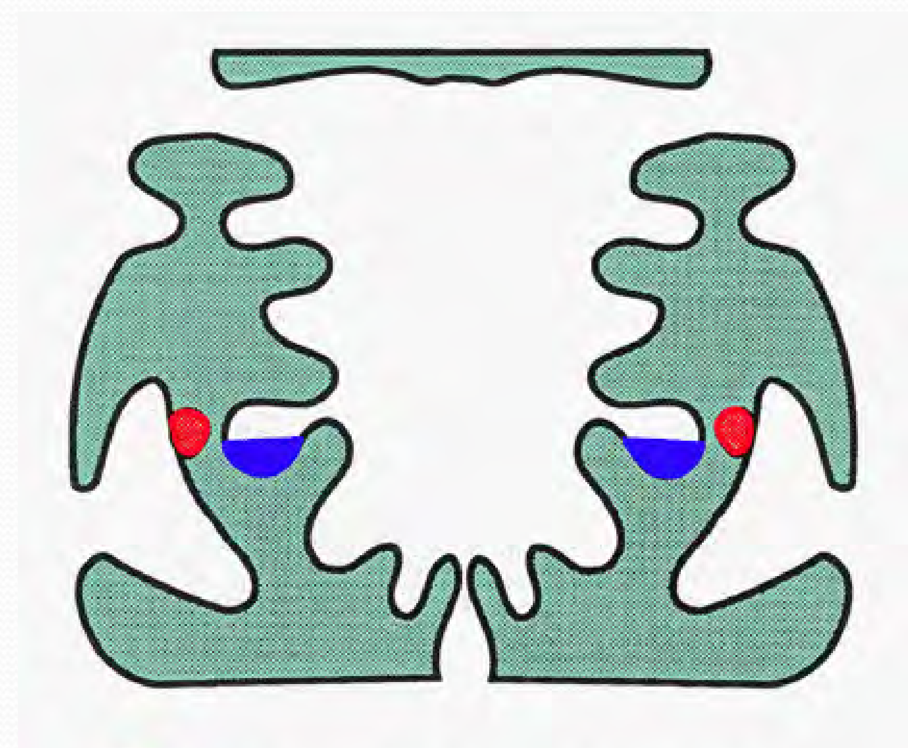
Colonisation par des cellules souches hématopoïétiques.

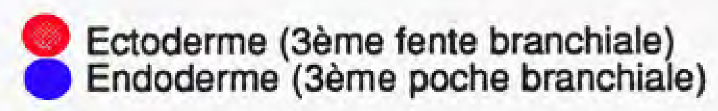
Vers la 16ème semaine:

Apparîtion des premiers lymphocytes matures.

Vers la 20ème semaine:

Le thymus termine son organogénèse.





2- Structure:

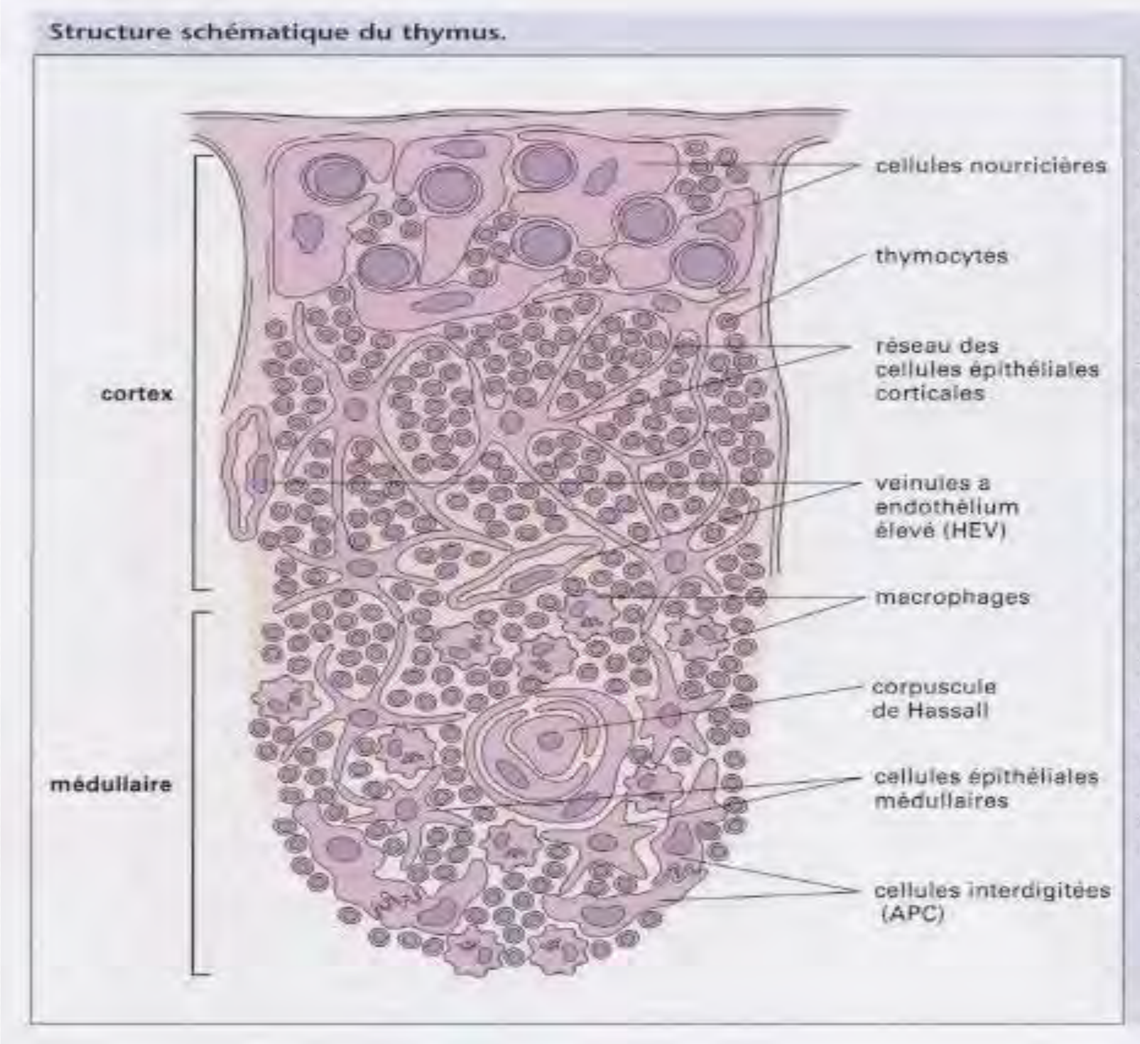


Figure 2.29 Représentation schématique des types cellulaires présents dans un lobule thymique complètement développé. Les cellules épithéliales sous-capsulaires qui produisent l'IL-7 (cellules nourricières) contribuent à la prolifération des lymphoblastes dans la partie extérieure du cortex. Les cellules T en développement interagissent avec le réseau épithélial cortical où la sélection positive se déroule. Les cellules apoptotiques sont phagocytées par les macrophages présents dans la profondeur du cortex et dans la médullaire. Les thymocytes TCR^+ exprimant à la fois CD4 et CD8 sont soumis à la sélection négative par interaction avec diverses cellules présentatrices d'antigène (APC), comme les cellules dendritiques, les cellules interdigitées, les macrophages et les cellules épithéliales. Les cellules T qui ont survécu aux processus de sélection sont exportées en dehors du thymus *via* les veinules à endothélium élevé (HEV) et les vaisseaux lymphatiques. (From Zucker-Franklin D, Grossi CE, eds. *Atlas of blood cells : function and pathology*, 3[e] ed. Milan : Edi Ermes ; 2003).

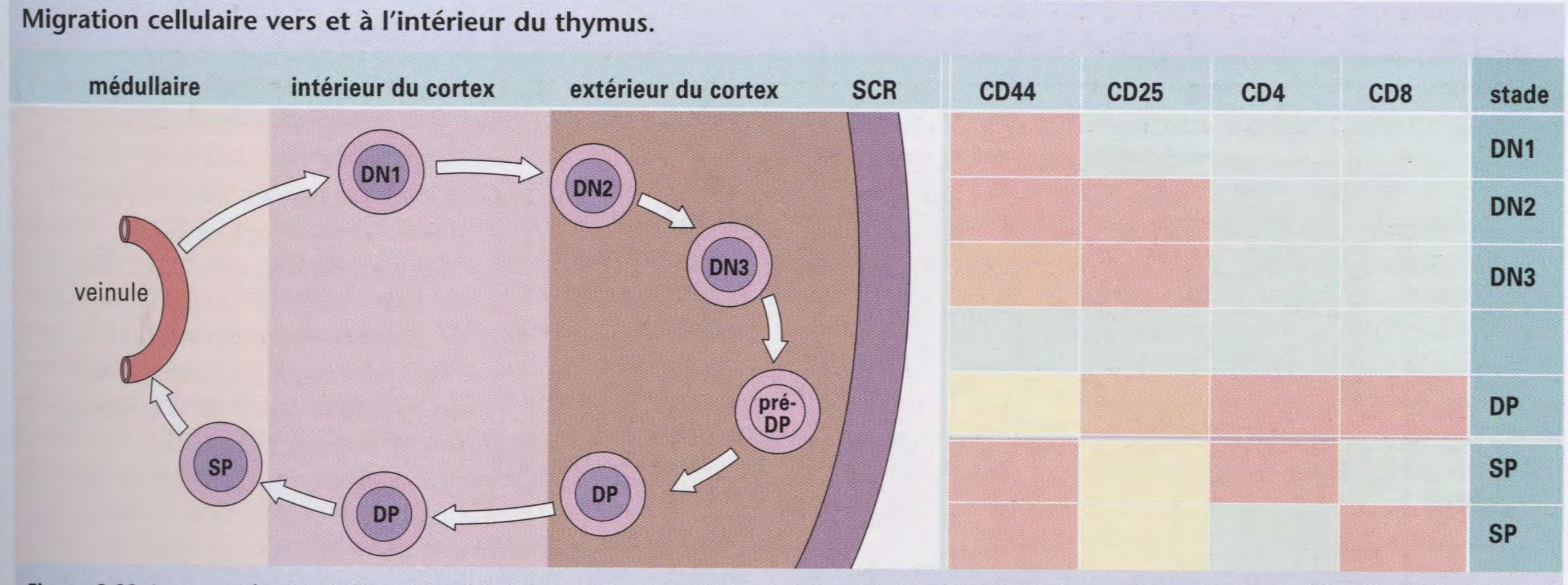


Figure 2.28 Les progéniteurs des cellules T entrent dans un lobule thymique par les veinules postcapillaires (PCV) à la jonction corticomédullaire. Ces cellules doubles négatives 1 (DN1) sont $CD4^-$, $CD8^-$, $CD25^-$, mais $CD44^+$. Elles migrent progressivement vers la partie extérieure du cortex et se différencient en cellules DN2 ($CD25^+$, $CD44^+$) et DN3 ($CD25^+$, $CD44^{low}$). Les thymocytes s'accumulent dans la région sous-capsulaire où ils prolifèrent activement et se différencient en cellules double positives (DP ; $CD4^+$, $CD8^+$). Les thymocytes DP changent alors d'orientation et migrent vers la médullaire. Au cours de cette migration, les thymocytes sont sélectionnés, et comme cellules simples positives (SP ; $CD4^+$ or $CD8^+$) quittent finalement le thymus, probablement par les HEV à la jonction corticomédullaire.

Expression des marqueurs des cellules T humaines au cours de leur développement.

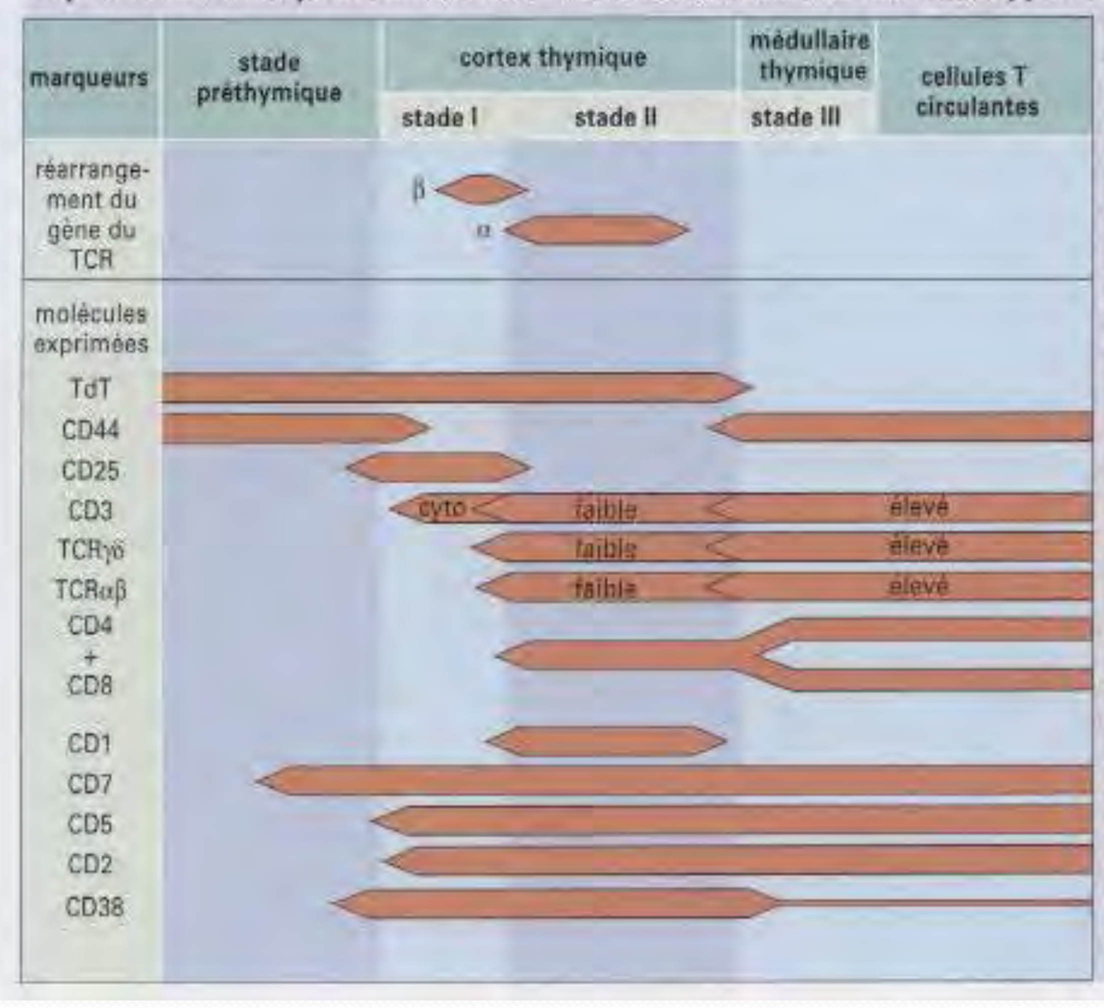


Figure 2.31 La déoxynucléotidyl-transférase terminale (Tdt) est une enzyme présente dans les cellules souches thymiques, dont l'expression diminue au stade II pour disparaître dans la médullaire. Plusieurs glycoprotéines de surface sont exprimées au cours de la différenciation. CD1 peut être observé sur les thymocytes corticaux au stade II, mais disparaît dans la médullaire. CD2 et CD7 (marqueur dit « pan-T ») apparaissent très tôt au cours de la différenciation et demeurent présents sur les cellules T matures. CD5 apparaît à un stade précoce et persiste sur les cellules T matures. CD3 est d'abord présent dans le cytoplasme des cellules au stade I (cyto) et ensuite à la surface cellulaire avec le TCR. Dans la plupart des cellules au stade II, CD3 et le TCRαβ sont exprimés dans la membrane en faible densité, mais dès le stade III, en forte densité. CD4 et CD8 sont exprimés simultanément au stade II (cellules double positives). Une des deux molécules disparaît durant le passage au stade III, celui des cellules matures (simple positives).

Différenciation des cellules T dans le thymus.

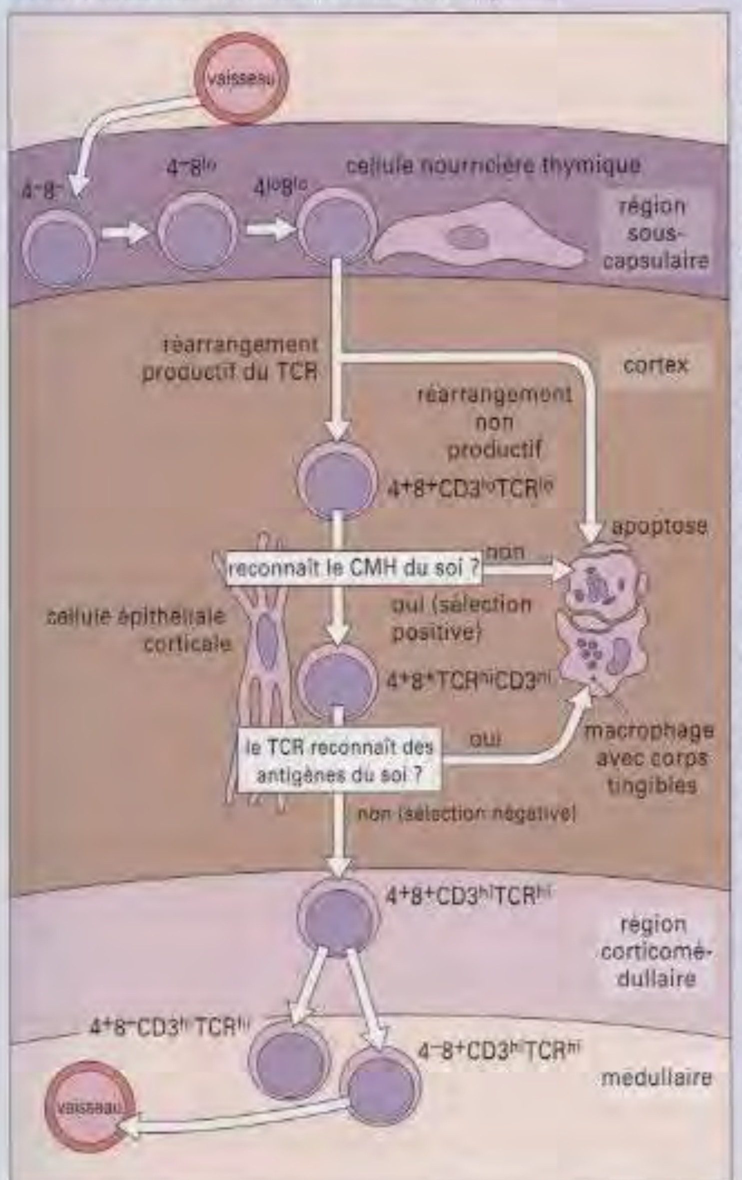
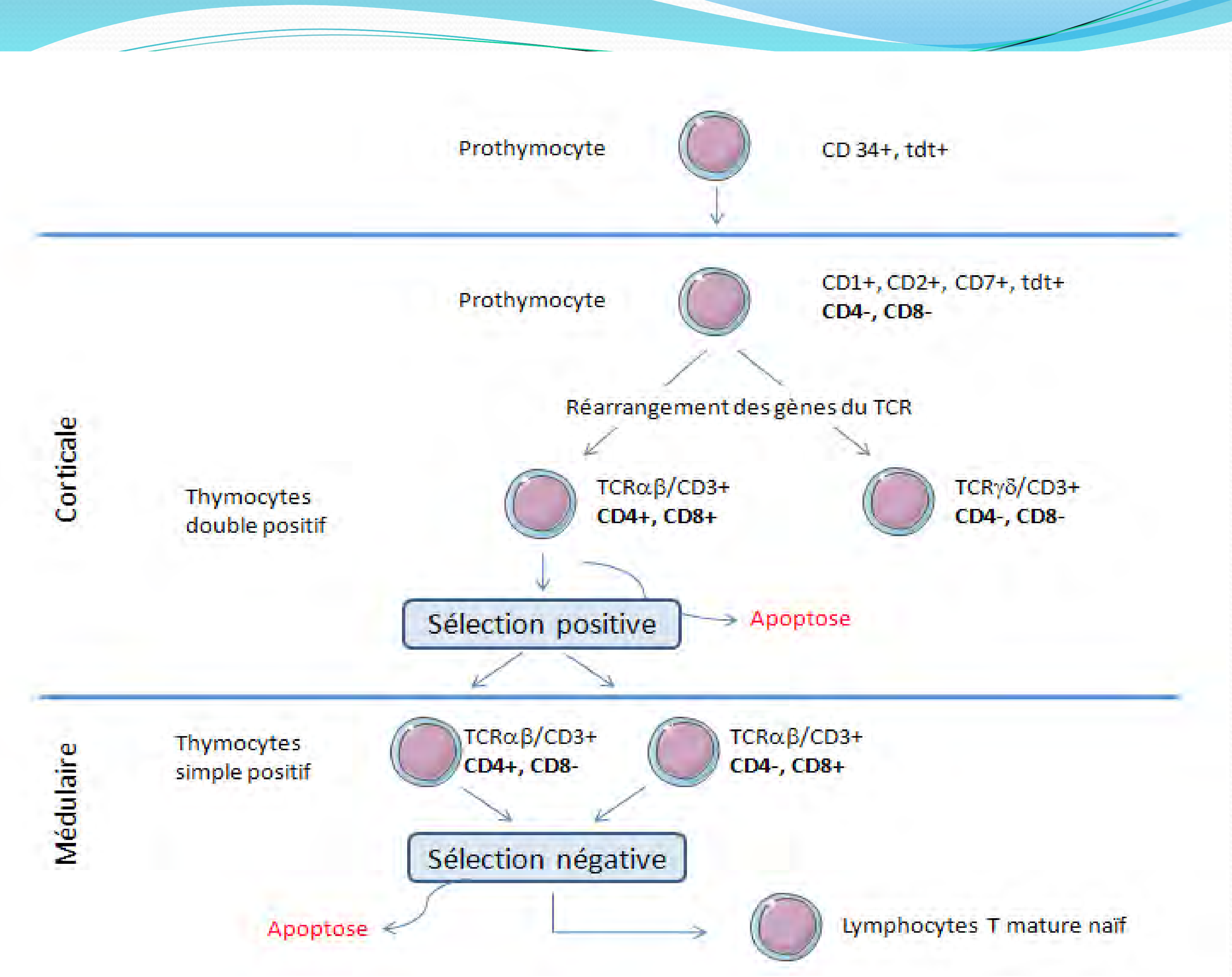
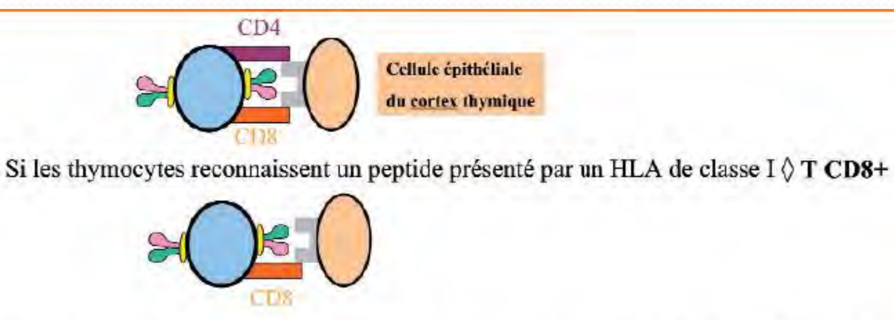


Figure 2.32 Dans ce modèle, les cellules préthymiques sont attirées et pénètrent dans le thymus. Elles prolifèrent dans la région sous-capsulaire. C'est à partir de cette population de lymphoblastes que vont se différencier les cellules T. La plupart de ces cellules sont associées aux cellules nourricières de l'épithélium thymique. Dans cette région, les cellules expriment un faible taux de CD8 puis de CD4 ($CD4^{lo}$ $CD8^{lo}$). La recombinaison des gènes du TCR conduit à l'expression d'un faible taux de ces récepteurs à la surface cellulaire (TCR^{lo}). Au cours de leur maturation, ces cellules migrent vers le cortex profond où elles adhèrent aux cellules épithéliales dont la morphologie réticulaire assure une grande surface de contact avec les thymocytes. L'interaction des TCR avec les molécules du CMH des cellules épithéliales aboutit à une sélection positive. Les cellules non sélectionnées meurent par apoptose et sont phagocytées par les macrophages. Au cours de la migration vers le cortex profond, l'expression de TCR, CD3, CD4 et CD8 augmente. Les cellules T fortement autoréactives sont éliminées par sélection négative consécutive à l'interaction de leurs TCR avec des autoantigènes présentés par les cellules épithéliales, les macrophages et les cellules interdigitées à la jonction corticomédullaire. Au-delà de ce stade, les thymocytes exprimant soit CD4 soit CD8 passent dans la circulation à travers les vaisseaux spécialisés de la jonction cortico-médullaire. lo : expression faible ; hi : expression élevée. (From Zucker-Franklin D, Grossi CE, eds. *Atlas of blood cells: function and pathology*, 3ᵉ ed. Milan: Edi Ermes ; 2003).


Prothymocyte
CD 34+, tdt+
Corticale
Prothymocyte
CD1+, CD2+, CD7+, tdt+
CD4-, CD8-
Réarrangement des gènes du TCR
Thymocytes double positif
TCRαβ/CD3+
CD4+, CD8+
TCRγδ/CD3+
CD4-, CD8-
Sélection positive
Apoptose
Médulaire
Thymocytes simple positif
TCRαβ/CD3+
CD4+, CD8-
TCRαβ/CD3+
CD4-, CD8+
Sélection négative
Apoptose
Lymphocytes T mature naïf

Sélection des lymphocytes: Permet la tolérance du soi

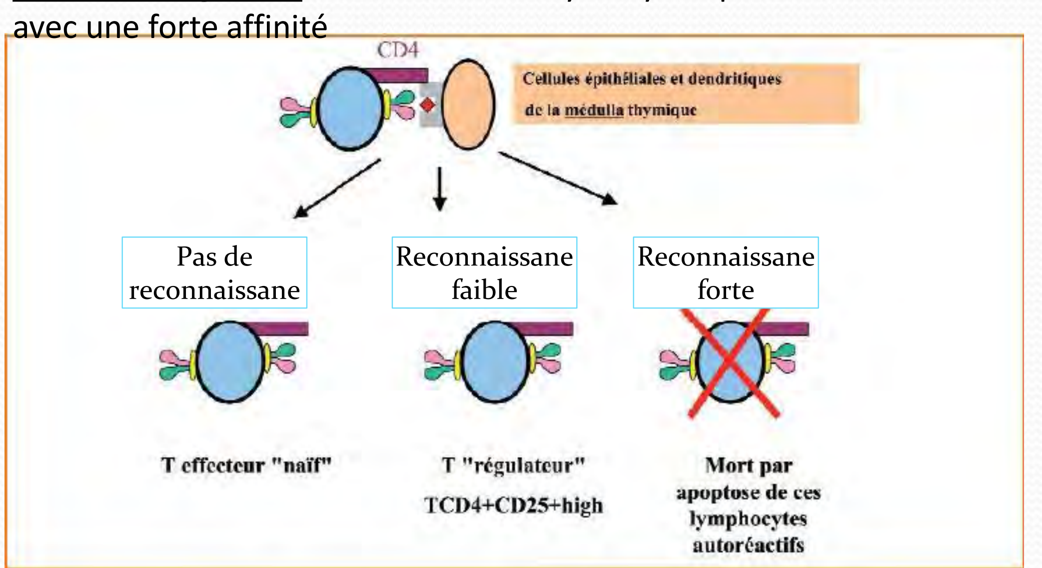
Sélection Positive: survie des thymocytes qui reconnaissent le CMH

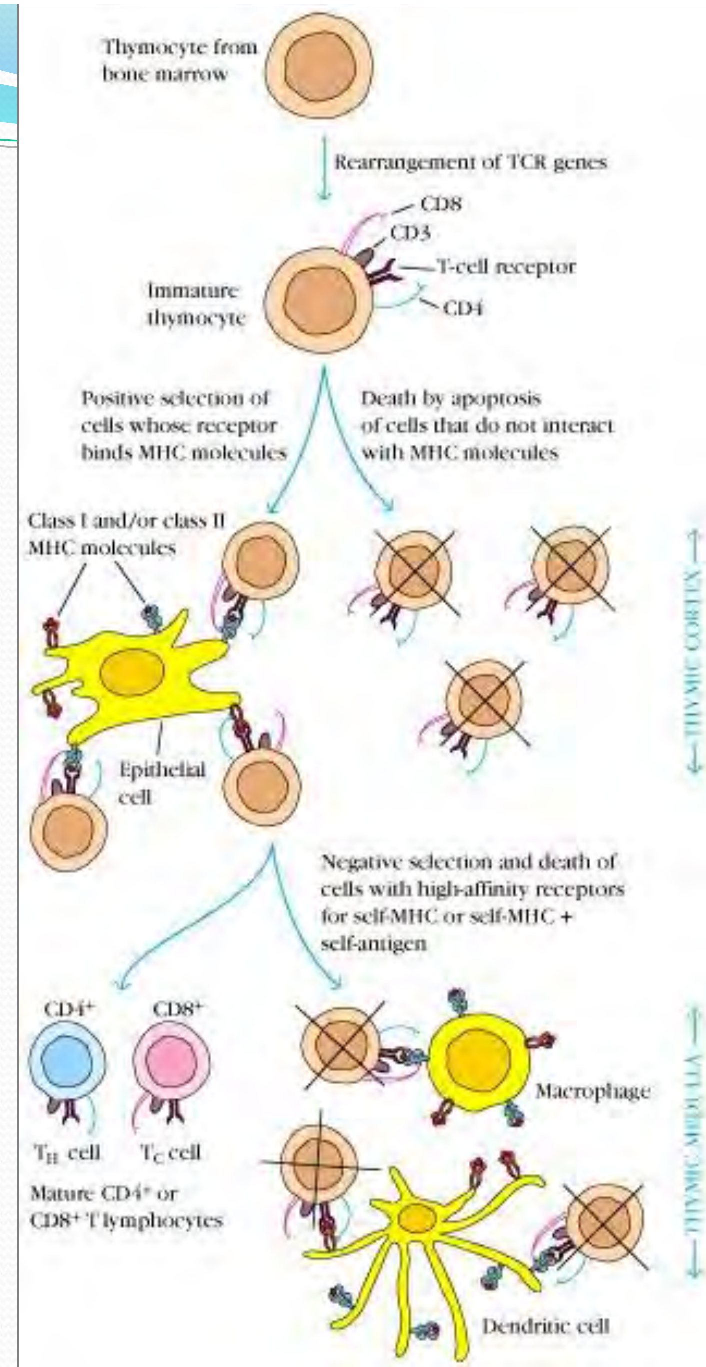


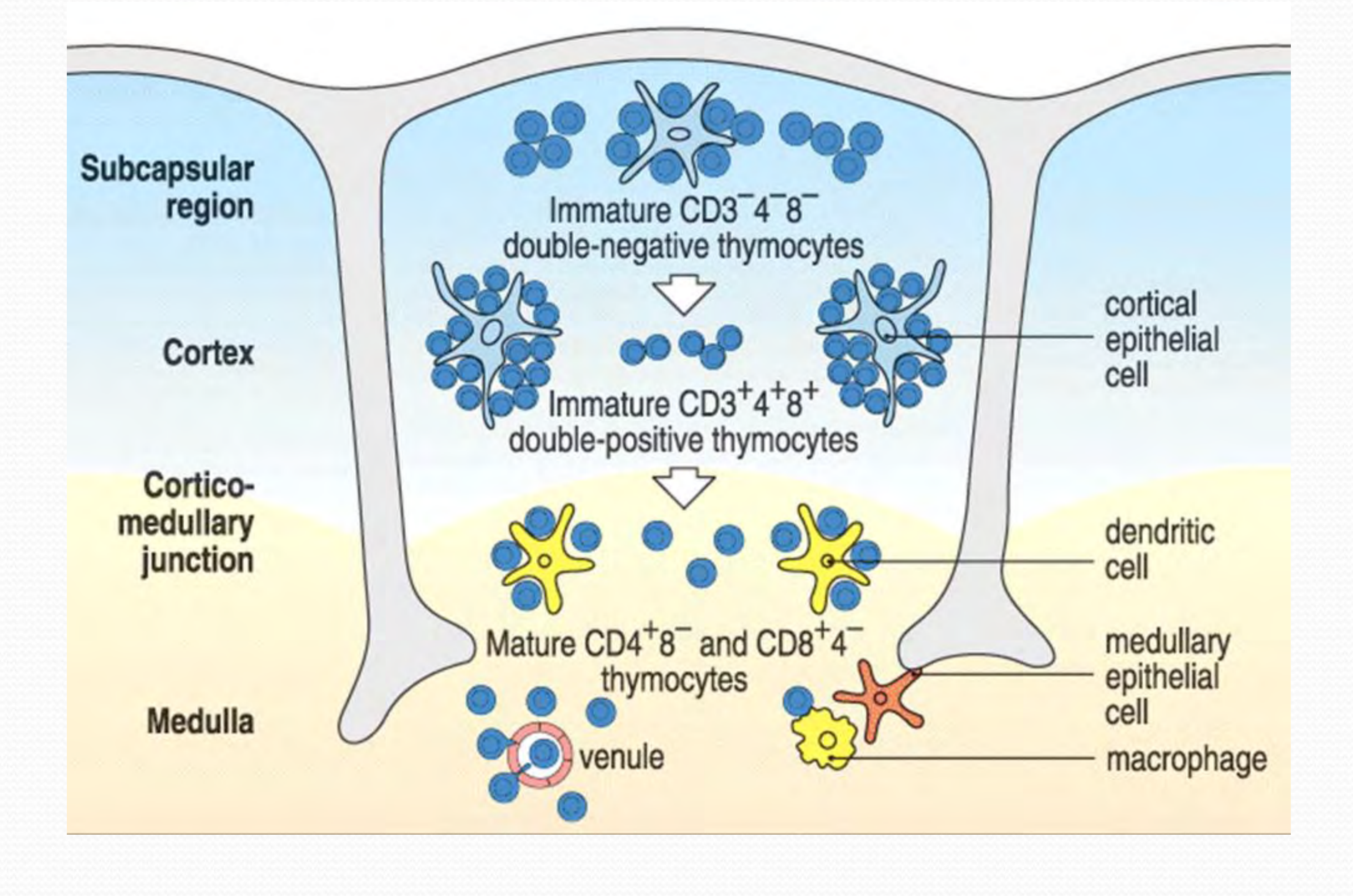
Si les thymocytes reconnaissent un peptide présenté par un HLA de classe II ◊ T CD4+



Sélection Négative: destruction des thymocytes qui reconnaissent le soi avec une forte affinité






Subcapsular region
Immature CD3⁻4⁻8⁻ double-negative thymocytes
Cortex
cortical epithelial cell
Immature CD3⁺4⁺8⁺ double-positive thymocytes
Cortico-medullary junction
dendritic cell
Mature CD4⁺8⁻ and CD8⁺4⁻ thymocytes
medullary epithelial cell
Medulla
venule
macrophage

4- Rôle du thymus dans les réaction immunitaire:

Syndrome de DI GEORGE : absence congénitale du thymus.

- Signe le plus précoce : tétanie hypocalcémique néonatale (l'ébauche du thymus et des parathyroïdes sont communes).

-Absence de ly T circulants.

- IMC profondément altérée.

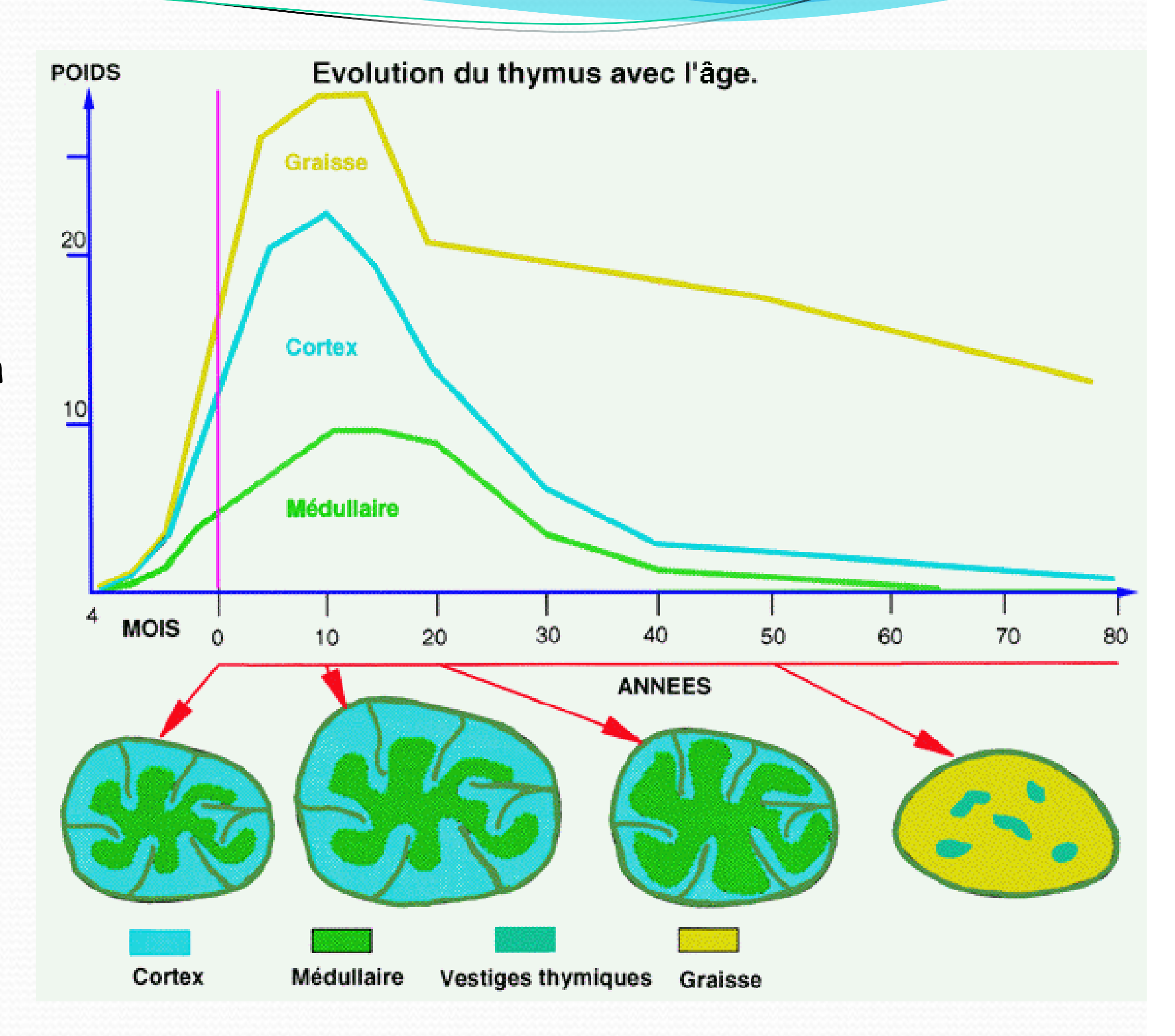
- Réponse humorale ↓ pour certains Ag.

5- Involution du thymus

Le thymus regresse avec l'âge,

la régression commence a la puberté et mais sans disparition totale de l'organe,

ainsi chez le sujet âgé ontrouve des ilots de parenchyme pauvre en cellules.



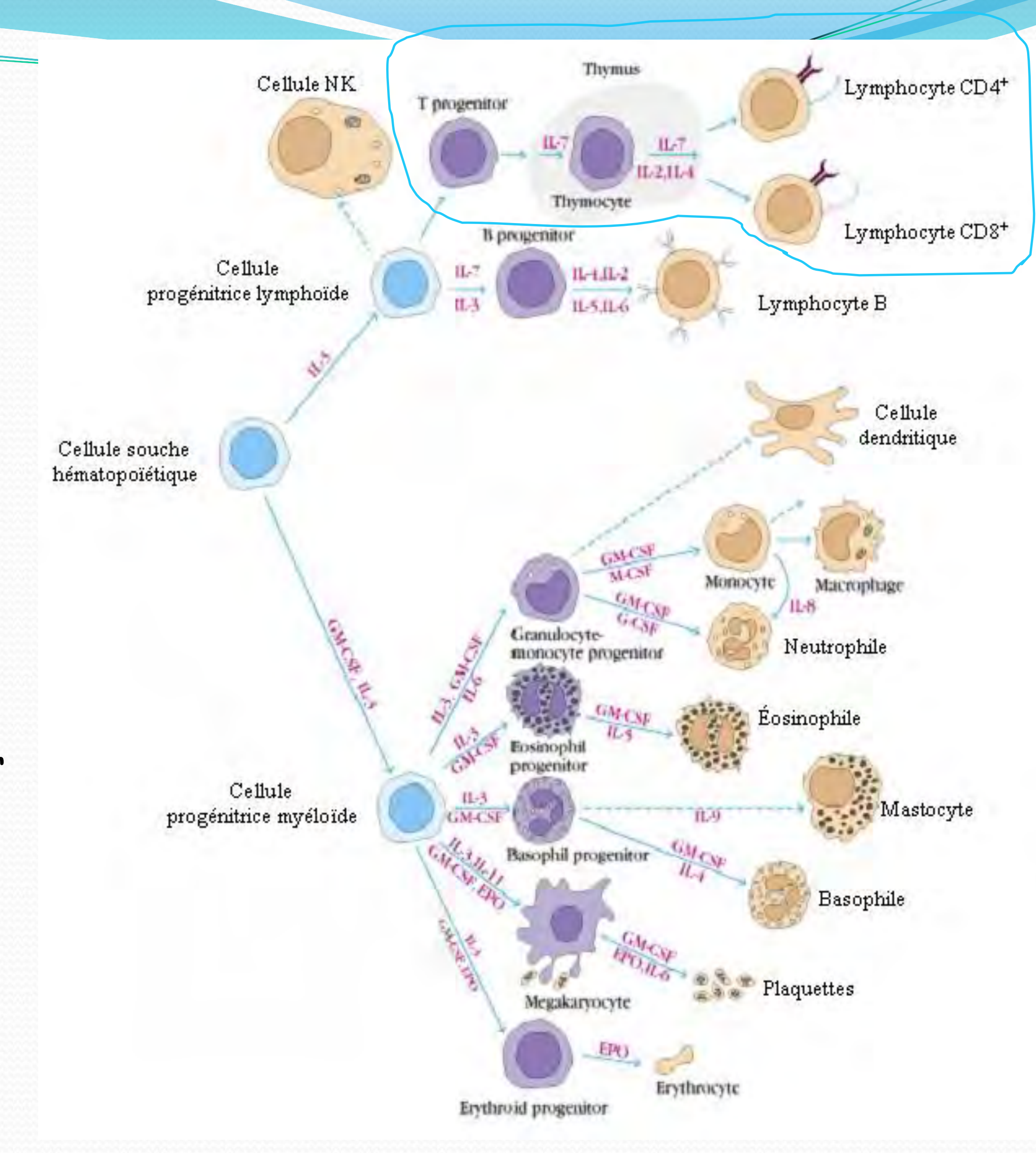
La lymphopoïèse thymique diminue fortement avec l'âge mais ne se tarit jamais

C. LA MOELLE OSSEUSE

La MO est un organe hématopoïétique,

On y retrouve toute les lignées sanguines.

Son importance est primordiale pour le système immunitaire: à l'origine de tous les précurseurs des populations de cellules lymphoïdes et phagocytaires.



Maturation des lymphocytes B dans la MO

Organisation schématique du développement des cellules B dans la moelle osseuse.

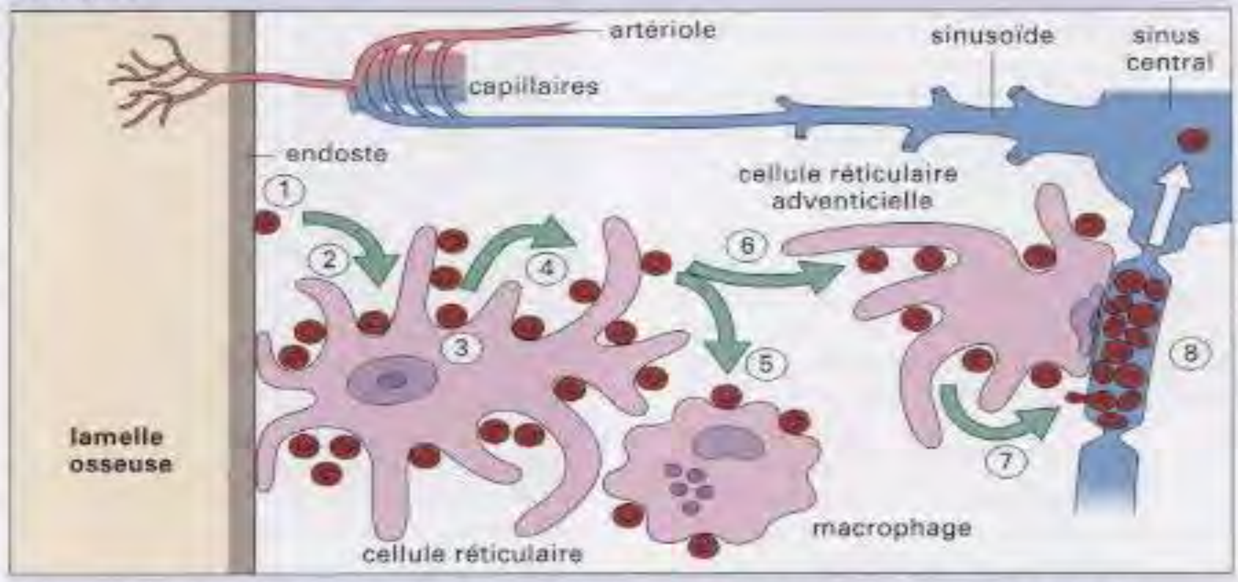


Figure 2.35 Les progéniteurs les plus précoces des cellules B sont localisés près de l'endoste (1) où ils interagissent avec les cellules réticulaires stromales (2). Les cellules réticulaires stromales induisent la prolifération et la maturation des précurseurs des cellules B (3 et 4). Au cours de ces processus, une sélection survient, qui aboutit à l'apoptose de cellules B et à la phagocytose des cellules apoptotiques par les macrophages (5). Les cellules B qui ont survécu à la sélection poursuivent leur maturation et interagissent avec les cellules réticulaires adventicielles (6), ce qui peut faciliter leur sortie (7) dans les sinusoïdes de la moelle osseuse (8) et finalement dans les sinus veineux centraux, d'où elles entrent dans la circulation générale. Dans ce modèle, les événements de maturation et de sélection suivent un gradient de la périphérie de la moelle osseuse contenue dans les espaces osseux vers le centre.

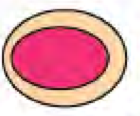
Maturation des lymphocytes B dans la MO

Moelle Osseuse

CD34 — CSL

prolifération — Pro-B

CD19- CD20 — Pré-B I

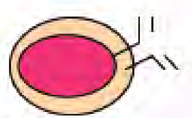


Pseudo BCR
uH + psylambda — Pré-B II



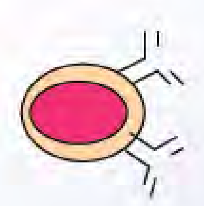
B immatures

BCR H + L
IgM — B naïfs



Périphérie

IgM
IgD — B matures



IL-7Rα
RAG1/2
scid
Ig-β
Ig-α
Ig-αFF X Ig-βtail-less
Ig-α-tail-less

pro-B
stromal
pre-B
immature B
mature B

IgM
IgM
IgD

	Stem cell	Pro-B	Pre-B	Immature B	Mature B	Memory B	Plasma cell
V(D)J gene rearrangement	—	$D_H - J_H$	$V_H - D_H J_H$	V_L (κ or λ)			
Membrane Ig expression	—	—	μ+ surrogate light chains	IgM	IgM + IgD	Isotype switch to IgG, IgA or IgE	No membrane expression—secretes IgM, IgG, IgA or IgE

III. LES ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES (SECONDAIRES)

Caractères généraux :

- Leur structure est de type réticulo-endothéliale.

- Leur développement est plus tardif.

- N'apparaissent que si les OLC sont présents.

- N'atteignent leurs vrais développement qu'après la naissance: après stimulations antigéniques.

- Lieu de rencontre et de contact entre antigène et cellules effectrices.

- Réparties dans toutes les zones par lesquelles peut pénétrer un antigène.

⇒ Siège de la RÉPONSE IMMUNITAIRE

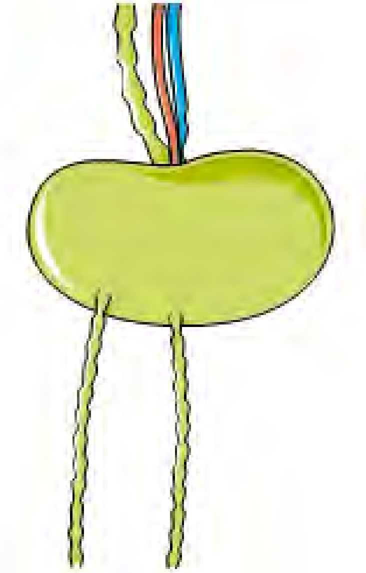
A. GANGLIONS LYMPHATIQUES

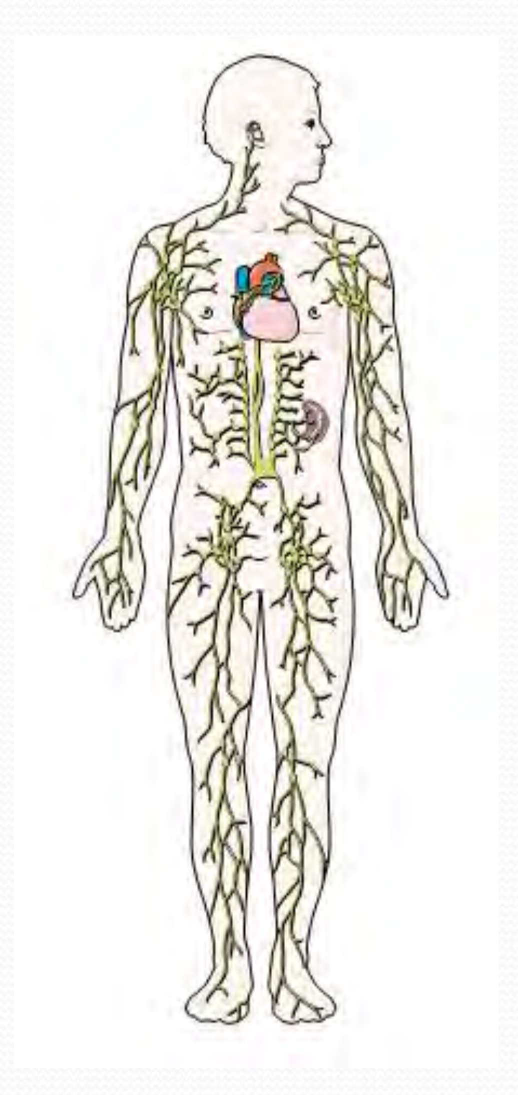
Environ 1000 dans tout l'organisme : surveillance de nombreux territoires.

- petits organes réniformes, de 1 à 15 mm de diamètre.

- disposés sur le trajet des voies lymphatiques.

La circulation lym[...] ans un seul sens.





Structure du ganglion:

Zone CORTICALE : Zone B-dépendante:
- avant stimulation antigénique : follicule PRIMAIRE
- 3 à 5 j après avoir rencontré l'Ag : follicule SECONDAIRE

Zone PARACORTICALE : Zone T-dépendante:
riche en lymphocytes T et en CPA
site d'induction des réponses cellulaires T

Zone MEDULLAIRE : Zone mixte comprenant des lymphocytes B et T, plasmocytes et macrophages

Structure schématique d'un ganglion lymphatique.

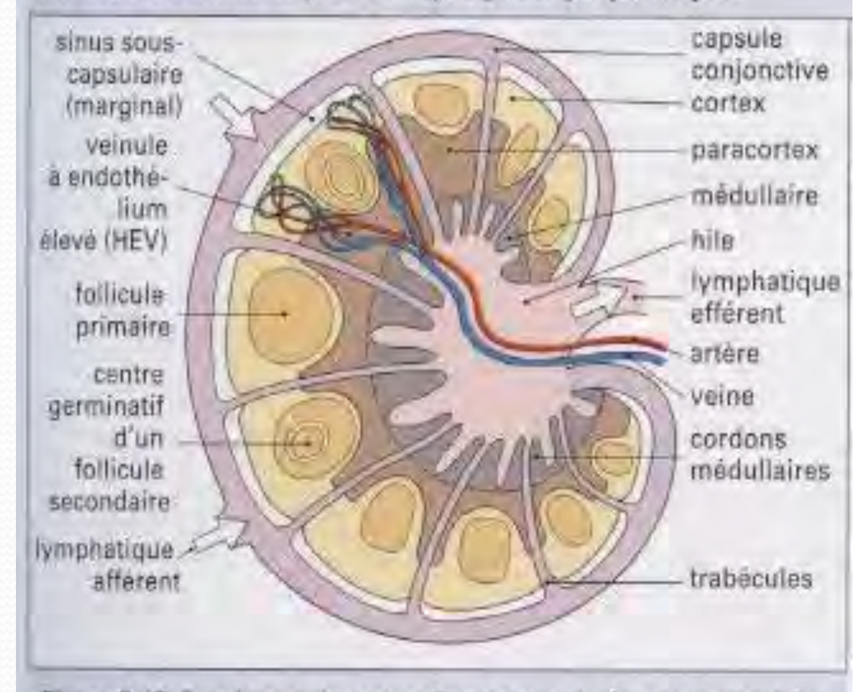
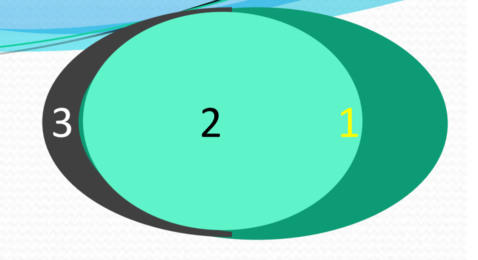


Figure 2.42 Sous la capsule conjonctive se trouve le sinus sous-capsulaire bordé par des cellules endothéliales et phagocytaires. Les lymphocytes et les antigènes passent, des espaces tissulaires voisins ou des ganglions adjacents, dans le sinus par la voie des lymphatiques afférents. Le cortex est surtout une zone à cellules B. Celles-ci forment des follicules lymphoïdes primaires et, plus fréquemment, des follicules secondaires reconnaissables à leur centre germinatif. Le paracortex contient essentiellement des lymphocytes T. Chaque ganglion a sa propre vascularisation artérielle et veineuse. Les lymphocytes quittent la circulation sanguine pour entrer dans le paracortex en traversant l'endothélium élevé de veinules post-capillaires très spécialisées, les HEV. La médullaire contient des cordons cellulaires faits de lymphocytes T et B et surtout de plasmocytes. Les lymphocytes quittent le ganglion par le canal lymphatique efférent.

Le follicule secondaire:



il comprend 03 zones:

1- Croissant dense, fertile: lymphocytes qui se différencient activement
2- Centre claire: comprenant des lymphocytes et des cellules dendritiques
3- Croissant (manteau): lymphocytes au repos.

Zone lymphocytaire T
DC
LT CD4 activé
LT CD4 naïf
Follicule lymphoïde
LB naïf
LB activé
Zone claire
Zone sombre
LT CD4
LB
(Centrocytes)
FDC
LT CD4
LB
(Centroblastes)
LT CD4 activé
Centre germinatif
LB mémoire
Plasmocytes
Sites extrafolliculaires

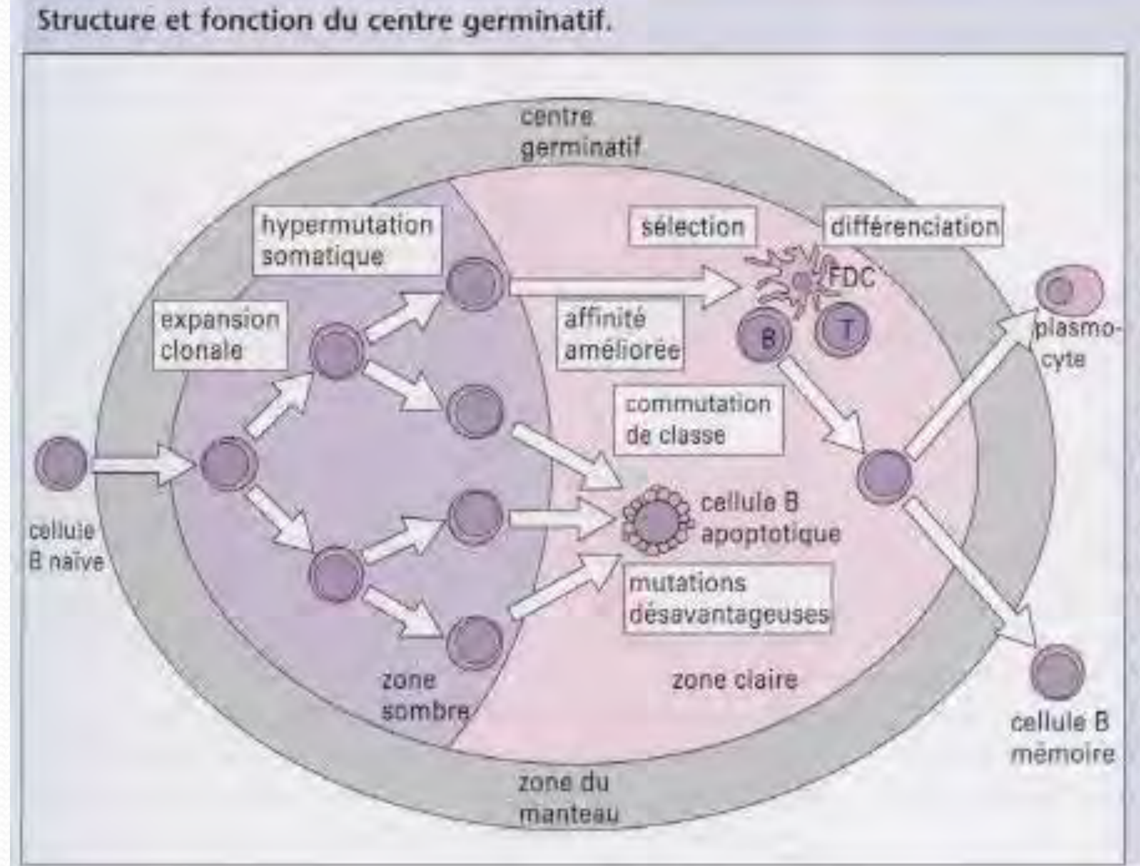
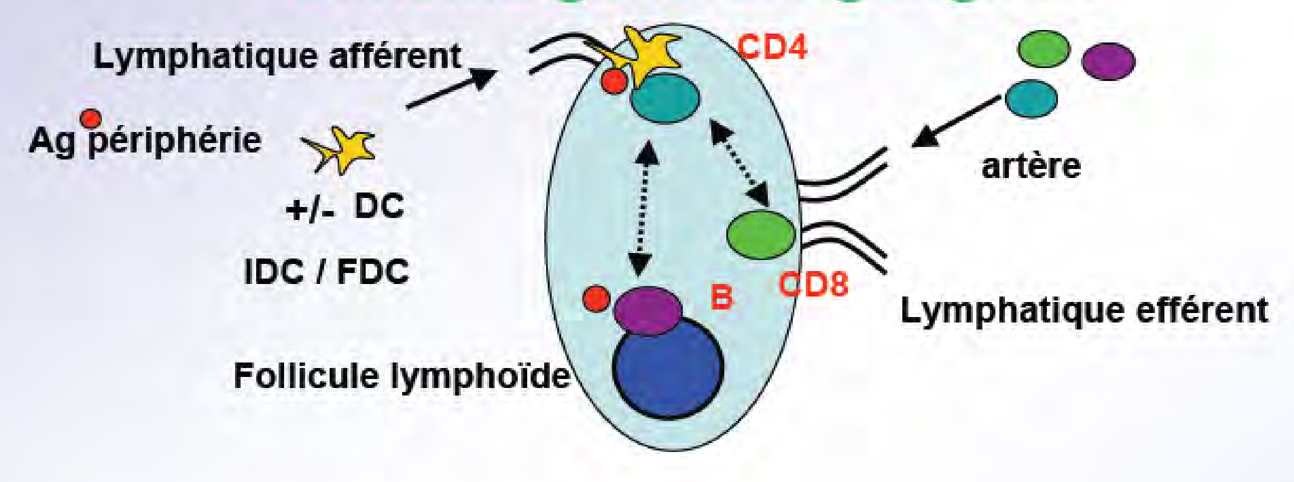
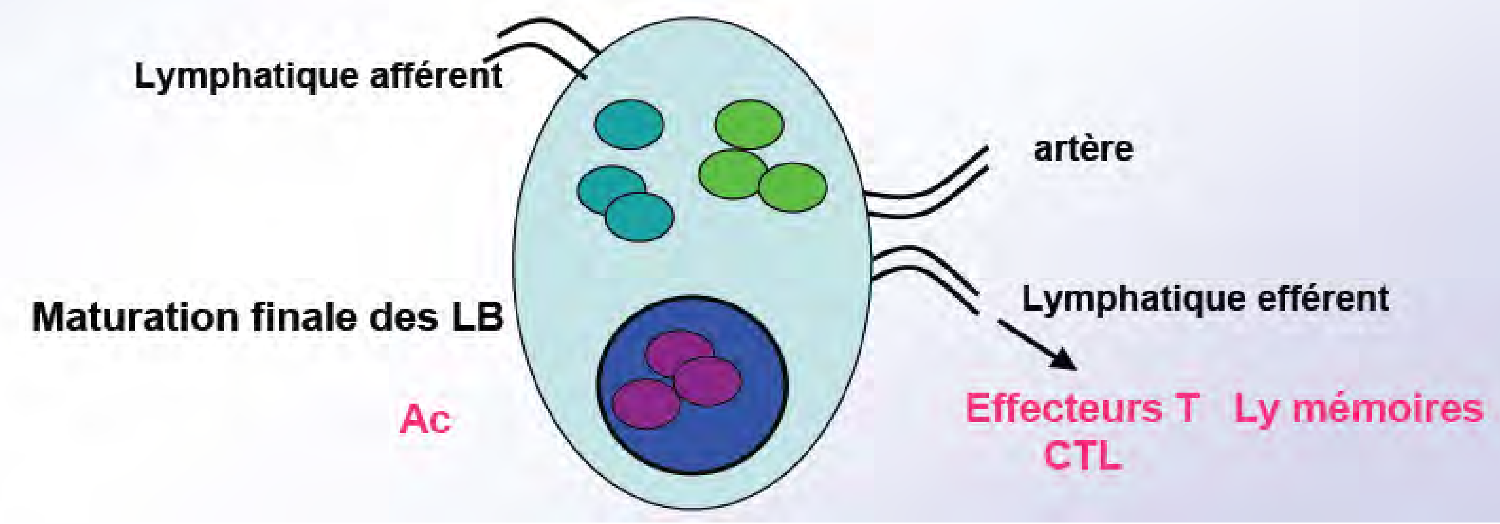


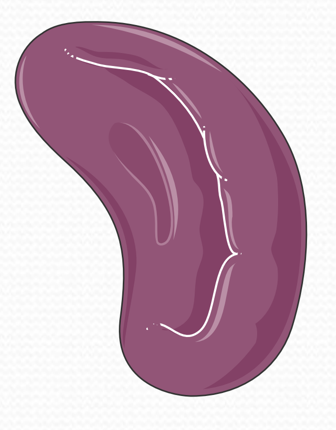
Figure 2.48 Une ou quelques cellules B (cellules fondatrices) prolifèrent activement dans la zone sombre. Cette prolifération aboutit à une expansion clonale et s'accompagne d'hypermutations somatiques des gènes de la région V des immunoglobulines, ce qui génère des cellules B de même spécificité, mais d'affinité différente. Dans la zone claire, les cellules B dont les mutations ont été désavantageuses ou qui sont de faible affinité subissent l'apoptose et sont phagocytées par les macrophages. Les cellules d'affinité appropriée rencontrent l'antigène à la surface des cellulaires dendritiques folliculaires (FDC, *follicular dendritic cells*) et, avec l'aide des cellules T CD4$^+$, subissent une commutation de classe, quittant le follicule comme cellules B mémoire ou précurseurs de plasmocytes.

La Réponse Immune Spécifique
Schéma général / ganglion





B. LA RATE



Située dans l'hypochondre gauche

Forme ovale, organe lymphoïde le plus volumineux (≈ 12 cm de L)

Entourée d'une capsule fibreuse d'où partent des cloisons qui pénètrent dans l'organe et serve de support, ces cloisons soutiennent des types cellulaires variés.

Pas de drainage par une circulation lymphatique, Branchée sur la circulation sanguine :

Rôle +++ épuration du sang (100 à 200 ml/mn) : capture des Ag injectés dans la circulation sanguine: **VERITABLE FILTRE**.

Organe PHAGOCYTAIRE principal : macrophages +++

Patients splénectomisés

⇓

Susceptibilité particulière aux infections bactériennes à germes encapsulés.

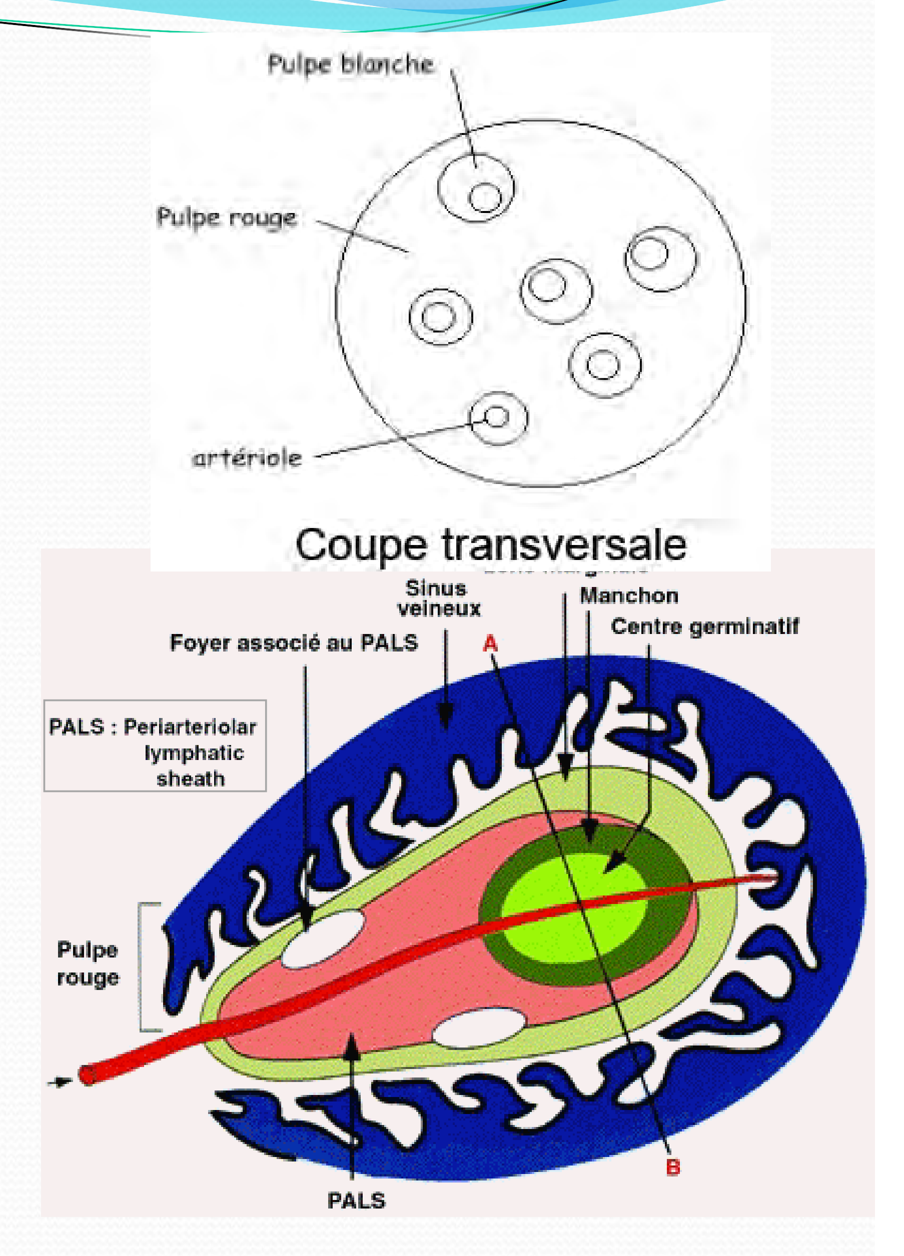
Structure de la rate :

La pulpe rouge : occupe le plus grand espace, Destruction des hématies sénéscentes +++.

La pulpe blanche : tissus lymphoïdes situé autour d'une artère centrale, elle comprend :

Zone autour de l'artère : T-dépendantes.
Zone B-dépendante : organisée en follicules I et II.
Zone marginale : zone mixte située a la frontière entre la pulpe rouge et blanche.

≡ LIEU DE LA REPONSE IMMUNITAIRE



C. MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissu)

Représente la partie **la plus étendue** du système immunitaire par :

- **La surface qu'il couvre:**
  Assure la protection de plus de 400 m2 de muqueuses.

- **Le nombre de lymphocytes qu'il héberge:**
  Tissus lymphoïde diffus (toutes les muqueuses):
  GALT (Gut Associated Lymphoid Tissu): contient à lui seul plus de cellules immunitaires que le reste de l'organisme.
  BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissu).

  Structures individualisées:
  Plaque de PEYER,
  Appendice,
  Amygdales.

- **Le nombre et la diversité des stimulations antigéniques qu'il subi.**

- **La quantité d'Ig qu'il synthétise par jours:**
  Prépondérance de la réponse humorale avec IgA secrétoires +++
  (capables de traverser les muqueuses et donc d'en assurer leur protection)
  fonction importante dans les réactions immunitaires locales.

Système lié à l'environnement et capable de s'adapter en permanence

Système lymphoïde du tube digestif: GALT

Tissu lymphoïde muqueux.

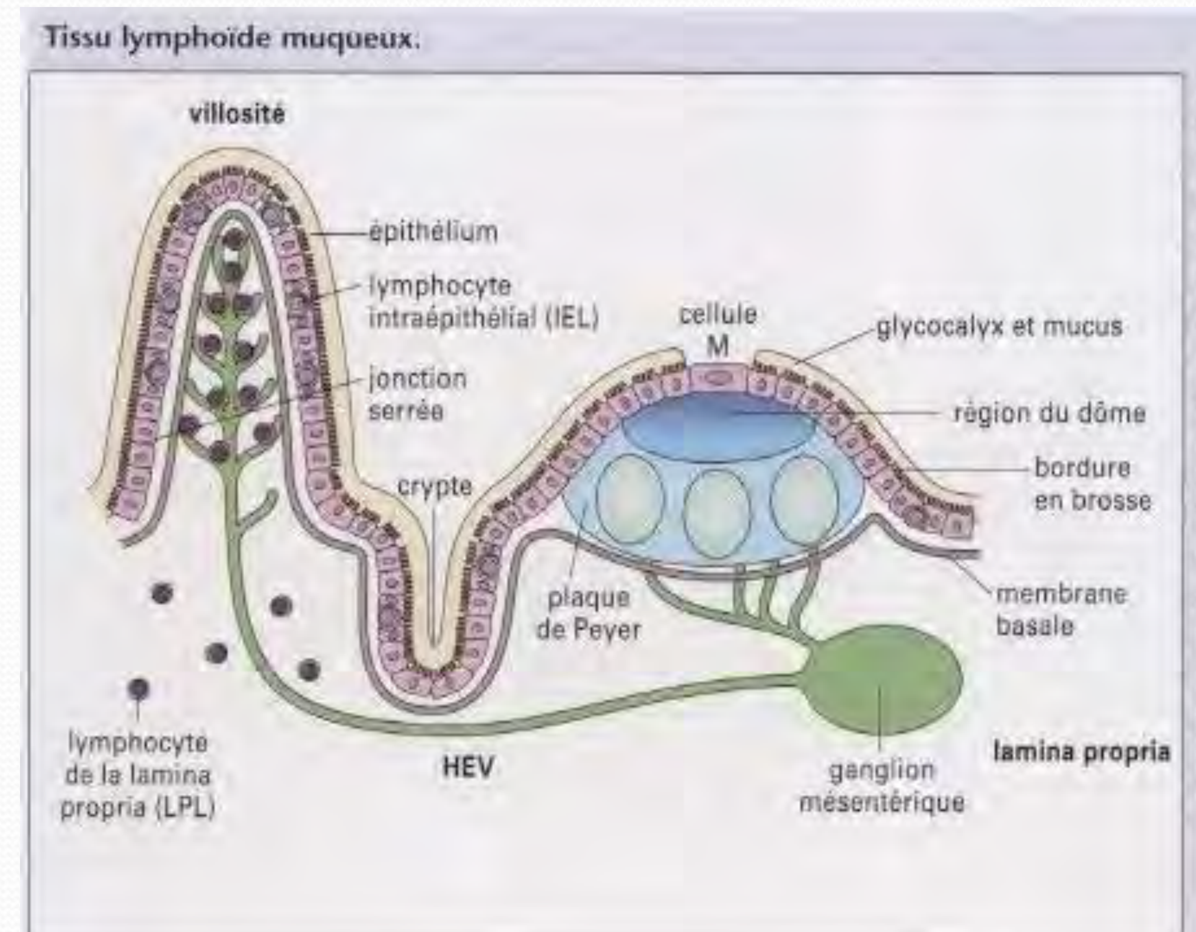


Figure 2.53 Les plaques de Peyer, ainsi que les amygdales et d'autres zones lymphoïdes du MALT sont des sites de sensibilisation lymphocytaire par les antigènes, qui sont internalisés par les cellules M dans l'épithélium associé au follicule (FAE, *follicle-associated epithelium*). La région subépithéliale, le dôme, est riche en APC et contient aussi une sous-population de cellules B semblables à celles que l'on trouve dans la zone marginale splénique. Les follicules lymphoïdes et les zones T dépendantes sont localisés sous la région du dôme. Les lymphocytes sensibilisés par des antigènes dans ces sites de la muqueuse intestinale migrent dans les ganglions mésentériques et ensuite vers les sites effecteurs (les villosités intestinales), où on les trouve dans la lamina propria (LPL) et dans l'épithélium de surface (IEL).

Rôle principal: immunité anti-infectieuse.

La défense de la muqueuse intestinale est assurée par:

- Des moyens non spécifiques.
- Des moyens **spécifiques.**

Le GALT est formé de 2 compartiments:

* **Compartiment inducteur:**

Plaques de payer,
Nodules lymphatiques mésentériques,
Ganglion mésentérique.

C'est le site où s'initie la reconnaissance de l'Ag et la réponse immune intestinale

* **Compartiment effecteur:**

Lamina propria,
Epithélium villeux

C'est le site qui héberge les cellules immuno-compétentes

Plaques de PEYER:

Représente par leur nombre et leur localisation un important organe assurant la défense.

Organisées en zones T-dépendantes et des follicules (I et II).

Elles sont surmontées par des cellules épithéliales qui vont capter les antigènes (cellules M) et le transportent jusqu'au plaques.

La présentation des antigènes se fait par par les cellules interdégitées.

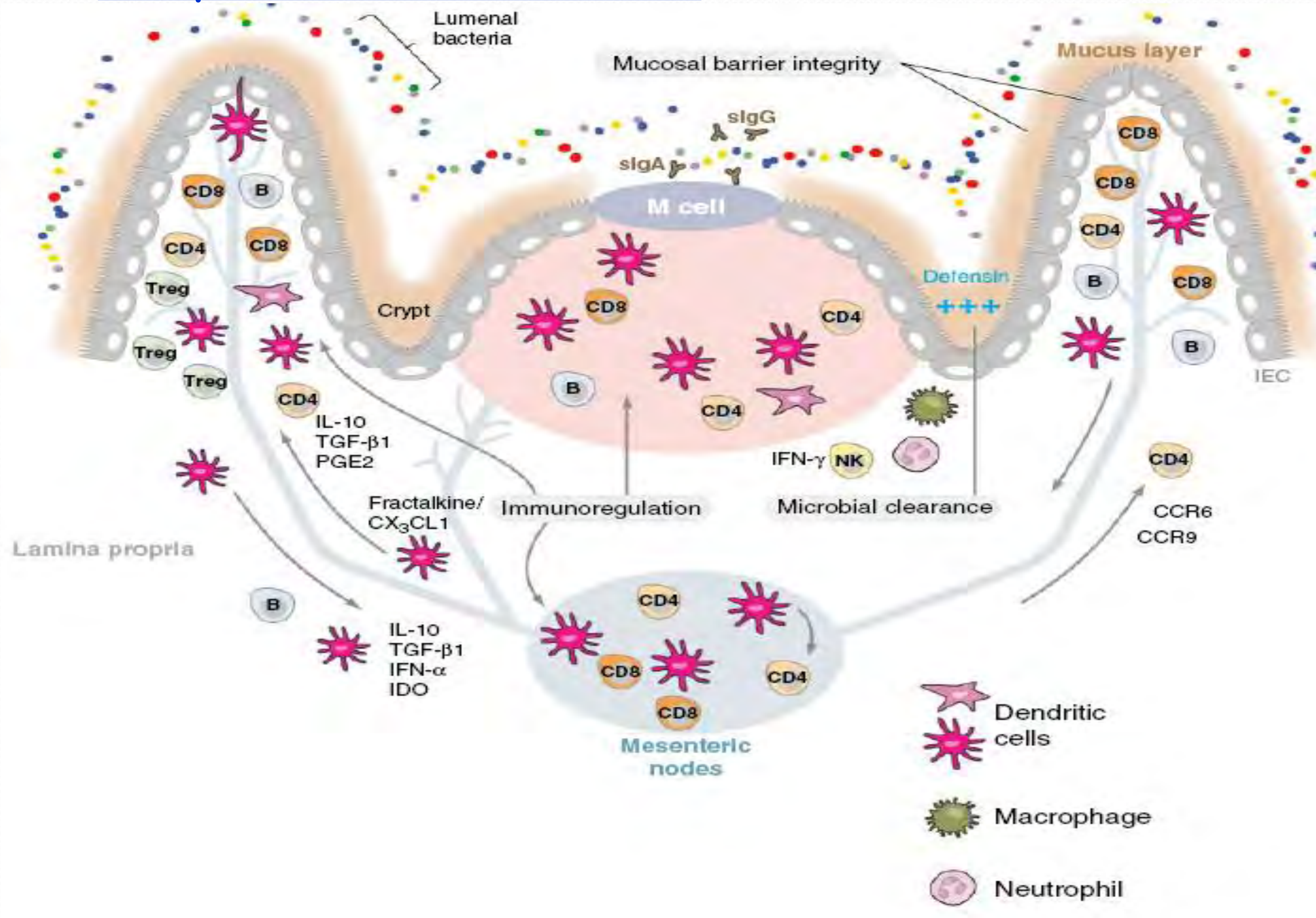
Muqueuse digestive :

Infiltrés par des lymphocytes T et B et des plasmocytes.

Les lymphocytes T ont différentes origines :

- T thymodépendants;
- LIE: originaires de la MO et se différenciant dans l'intestin même.

La réponse immunitaire du GALT:



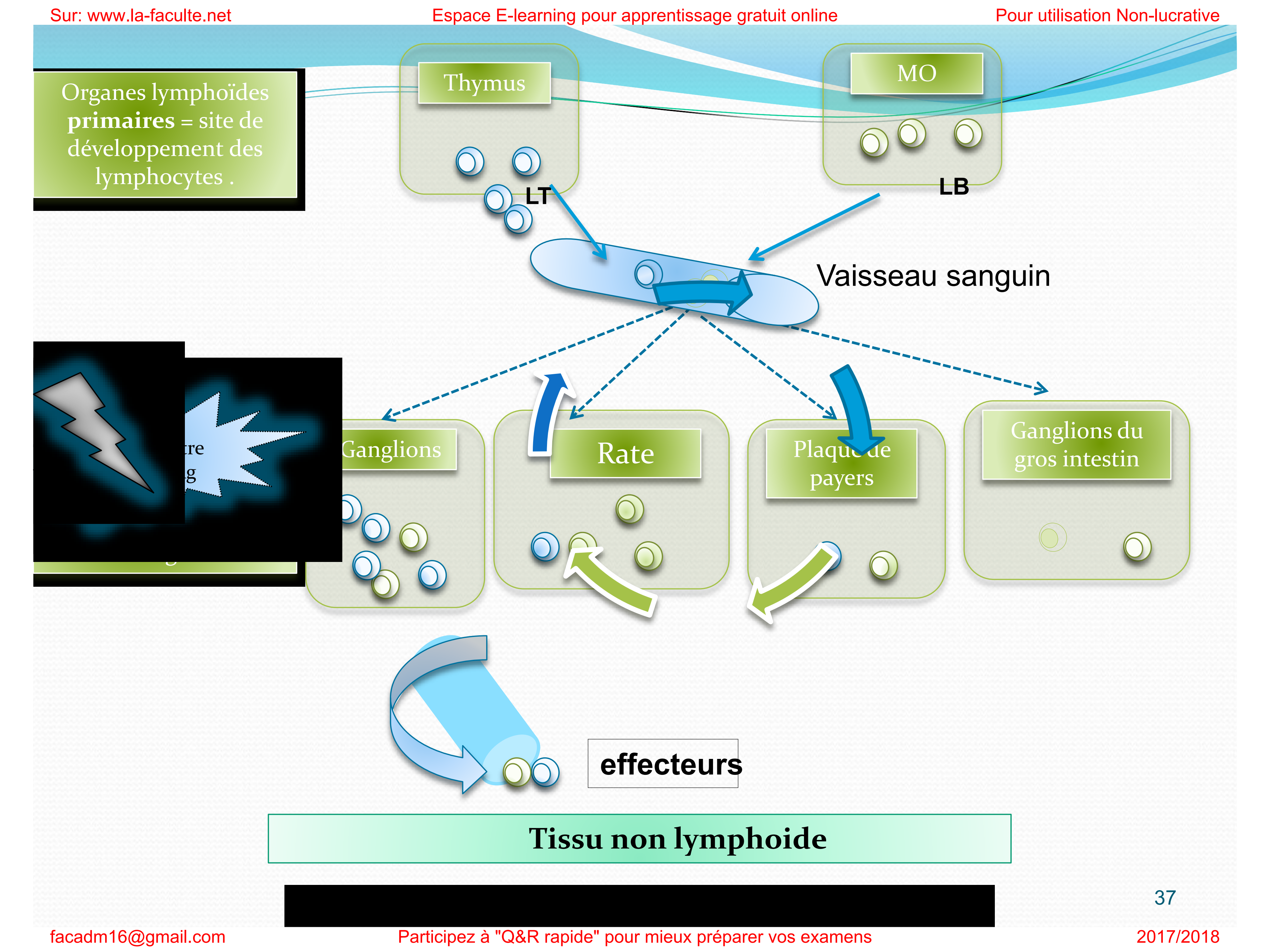
Le terme "Homing" ou "domiciliation" désigne le processus qui Conduit les lymphocytes à peupler un territoire plutôt qu'un autre.

Dès 1964 , GOWANS et KNIGHT :

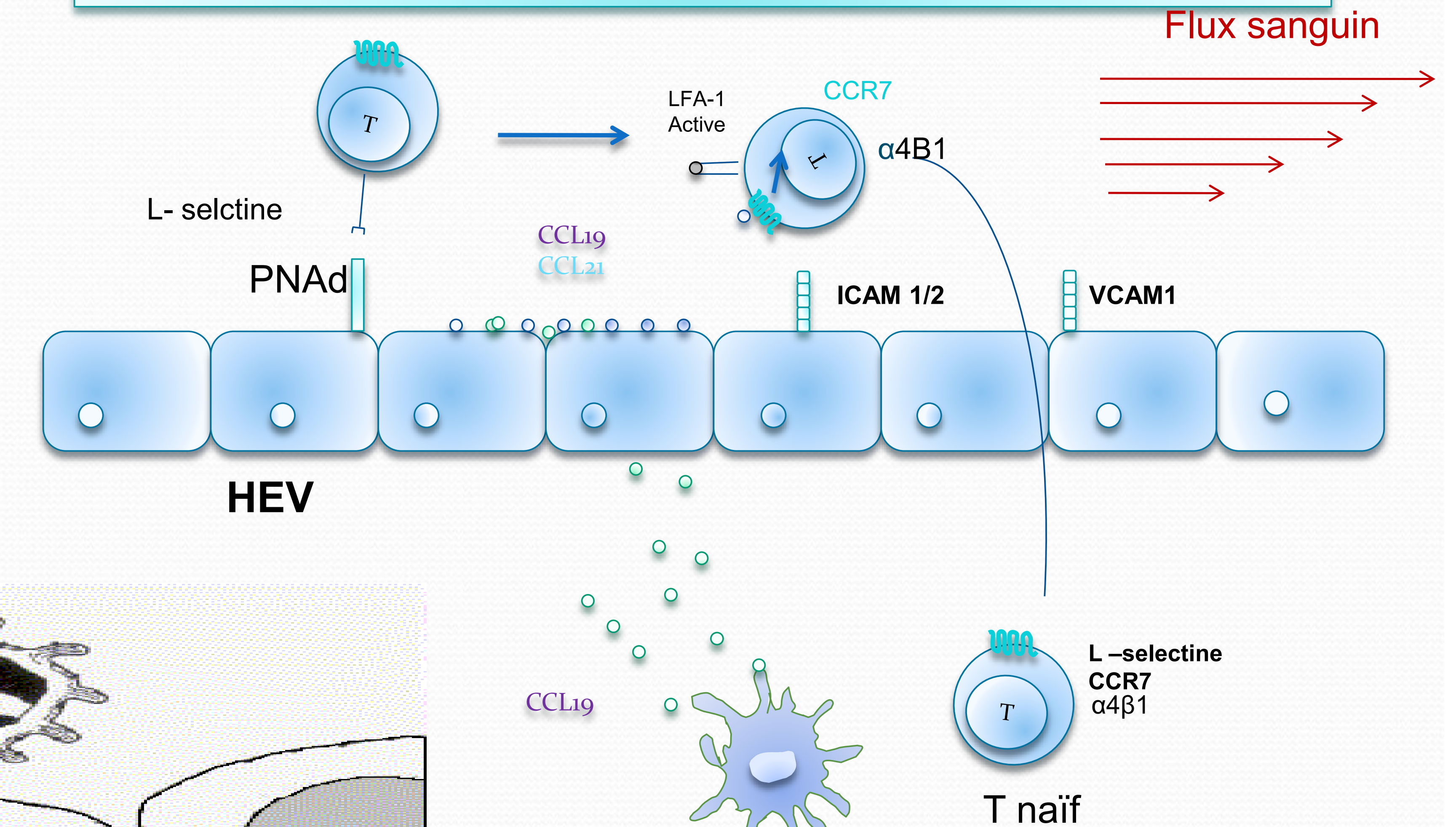
- la migration des lymphocytes obéit à une spécificité de localisation dictée par leur origine.

En 1976, STAMPER et WOODRUFF ; :

- la spécificité de la liaison lymphocyte/cellule endothéliale des veinules post-capillaires.


Organes lymphoïdes **primaires** = site de développement des lymphocytes .
Thymus
MO
LT
LB
Vaisseau sanguin
[redacted]
Ganglions
Rate
Plaque de payers
Ganglions du gros intestin
effecteurs
Tissu non lymphoide
[redacted]

Homing des lymphocytes T naïfs vers le ganglion périphériques



Caractéristiques du trafic lymphocytaire.

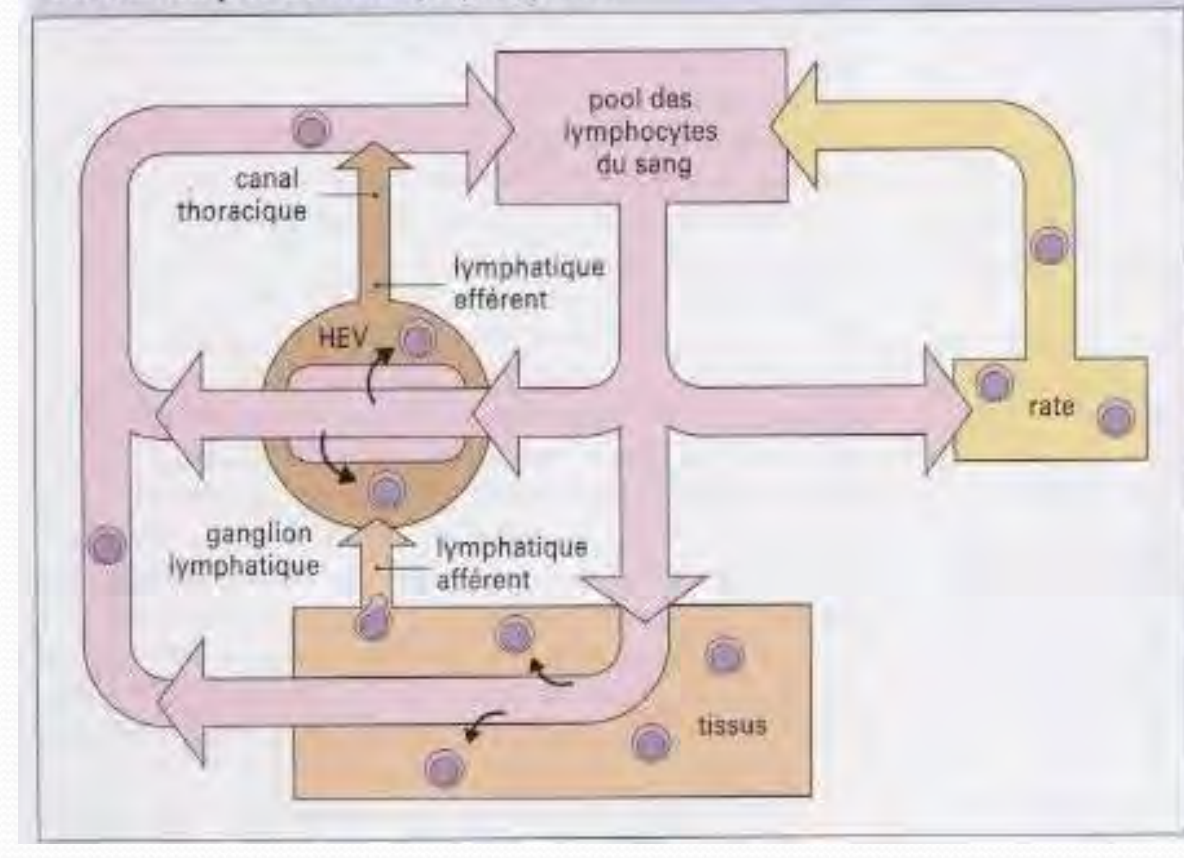


Figure 2.54 Les lymphocytes circulent dans les vaisseaux sanguins et pénètrent dans les ganglions lymphatiques et le MALT en traversant l'endothélium spécialisé des veinules post-capillaires (c.-à-d. les veinules à endothélium élevé, HEV). Ils en sortent par les lymphatiques efférents et passent à travers d'autres ganglions pour atteindre finalement le canal thoracique, entonnoir de la circulation lymphatique qui se jette, chez l'homme, dans la veine sous-clavière gauche. Les lymphocytes pénètrent dans la pulpe blanche de la rate à travers la zone marginale. Ils passent dans les sinusoïdes de la pulpe rouge et quittent la rate par la veine splénique.